

A1

DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

(2)

N° 75 11415

(54) Dérivés de l'imidazole, leur préparation et médicaments contenant ces substances.

(55) Classification internationale (Int. Cl.?) A 61 K 31/415; C 07 D 233/56.

(22) Date de dépôt 11.avril 1975, à 15 h 50 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demandes de brevets déposées en République Fédérale d'Allemagne le 11 avril 1974, n. P 24 18 502.2 et le 7 mars 1975, n. P 25 10 781.7 et demande de brevet additionnel déposée le 6 mars 1975, n. P 25 10 130.8, au nom de la demanderesse.*(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 45 du 7-11-1975.(71) Déposant : Société dite : SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT. Société par actions, résidant
en République Fédérale d'Allemagne.

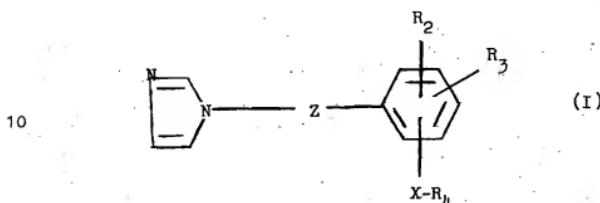
(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Casanova et Akerman.

L'invention concerne de nouveaux dérivés de l'imidazole, leur préparation et leur application en tant que substances actives de médicaments.

Les composés qui font l'objet de l'invention sont des imidazoles substitués répondant à la formule I



dans laquelle

15 Z représente une liaison directe ou un radical $-(CH_2)_n-CH-$, dans lequel n désigne un nombre

R_1

égal à 0, à 1 ou à 2 et R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en $C_1 - C_6$

20 (c'est-à-dire contenant de 1 à 6 atomes de carbone) ou un radical phényle éventuellement porteur d'atomes d'halogènes, de radicaux alkyles en $C_1 - C_6$, de radicaux alcoxy en $C_1 - C_6$ ou de groupes nitro,

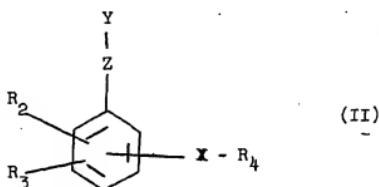
25 R_2 et R_3 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical alkyle en $C_1 - C_{10}$, un radical alcoxy en $C_1 - C_6$, un radical alkylthio en $C_1 - C_6$, un atome d'halogène ou un groupe-nitro, ou encore forment ensemble un radical $-C_4H_4-$,

30 R_4 représente un radical alcényle en C_3-C_6 , un radical alcyne en C_3-C_6 , un radical phényle éventuellement porteur d'atomes d'halogènes, de groupes nitro, de groupes trifluorométhyles, de radicaux alkyles en C_1-C_6 ou de radicaux alcoxy en C_1-C_6 , ou représente un radical phényl-alkyle dont la partie alkylque contient de 1 à 4 atomes de carbone, radical sur le noyau

5 phényle duquel il peut y avoir des atomes d'halogènes, des groupes nitro, des groupes trifluoro-méthyles, des radicaux alkyles en $C_1 - C_6$ ou des radicaux alcoxy en $C_1 - C_6$, et, dans le cas où n , dans Z , est égal à 0, R_4 peut également représenter un radical alkyle en $C_1 - C_6$, et X représente un atome O ou S ou un groupe $-NH_2$, ainsi que les sels physiologiquement admissibles qu'ils forment avec des acides.

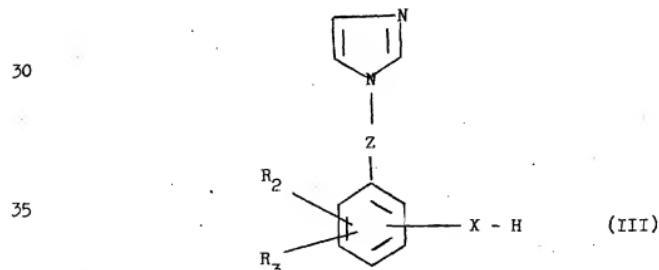
10 Pour préparer ces nouveaux composés, conformément à l'invention, on opère de la façon suivante :

15 a) on fait réagir des composés répondant à la formule générale II



20 dans laquelle Z , R_2 , R_4 , R_4 et X ont les significations précédemment données et Y représente un atome d'halogène, un radical d'ester réactif ou, lorsque n , dans Z , est égal à 0, peut également représenter un groupe hydroxy, avec l'imidazole 25 ou avec un sel alcalin de l'imidazole, ou

25 b) on fait réagir des composés répondant à la formule générale III



35 dans laquelle Z , R_2 , R_3 et X ont les significations indiquées ci-dessus, ou leurs sels de métaux alcalins, avec un composé

répondant à la formule générale IV $Q - R_4$ (IV)
 dans laquelle R_4 a la signification donnée ci-dessus et Q représente un atome d'halogène ou un radical d'ester réactif,

et ensuite, le cas échéant, on convertit les composés obtenus selon a) ou b) en leurs sels acceptables du point de vue physiologique.

Les radicaux alkyles que l'on peut envisager pour R_1 et R_4 sont linéaires ou ramifiés et ils ont un poids moléculaire faible ou moyen. On donne la préférence à ceux qui contiennent de 1 à 6 atomes de carbone, notamment aux radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, tert-butyle et n-hexyle.

Lorsque R_1 ou R_4 représente un radical phényle substitué ou que R_4 représente un radical phényl-alkyle substitué, le noyau phényle peut porter 1, 2 ou 3 substituants, par exemple chloro-2, chloro-3, chloro-4, bromo-4, fluoro-4, méthyl-4, méthoxy-4, nitro-2, nitro-4, trifluorométhyl-3, diméthyl-2,4, diméthyl-3,5, diméthoxy-2,4, dichloro-2,4, dichloro-3,5, dichloro-2,6, dinitro-3,5 et triméthyl-2,4,6.

Lorsque R_2 et R_3 désignent des radicaux alkyles ceux-ci sont linéaires ou ramifiés et ont un poids moléculaire faible ou moyen. Plus précisément ils contiennent de 1 à 10 atomes de carbone et sont par exemple des radicaux méthyle, propyle, isopentyle, n-hexyle, n-octyle, tétraméthyl-1,1,3,3 butyle et n-décyle. On apprécie surtout ceux qui contiennent de 1 à 8 atomes de carbone.

La partie alkylique des radicaux alcoxy et alkylthio peut être l'un des radicaux alkyles en C_1-C_6 énumérés ci-dessus.

Par "halogènes" on entend le fluor et l'iode mais de préférence le brome et le chlore.

Les radicaux alcynyles en C_3-C_6 sont des radicaux alcynyles linéaires ou ramifiés, de préférence en C_3 ou C_4 , tels que les radicaux allyle, butène-2 yle, butène-3 yle, méthyl-1 propényle et méthyl-2 propényle.

Les radicaux alcynyles en C_3-C_6 sont des radicaux alcynyles linéaires ou ramifiés, de préférence en C_3 ou C_4 , tels que les radicaux propyne-2 yle, butyne-2 yle, butyne-3 yle et méthyl-1 propyne-2 yle.

La partie alkylique de chacun des radicaux phényl-alkyles du substituant R_4 peut être un radical alkyle linéaire ou ramifié contenant de 1 à 4 atomes de carbone, comme

BAD ORIGINAL

c'est le cas par exemple dans les radicaux phényl-1 éthyle, phényl-1 propyle-2, phényl-2 propyle-1, phényl-2 propyle-2, phényl-1 butyle-1, phényl-1 butyle-2, phényl-2 butyle-2, phényl-3 butyle-2, phényl-4 butyle-2, méthyl-2 phényl-1 propyle-1 et phényl-4 butyle-1. On préfère les radicaux phényl-méthyle, phényl-éthyle et phényl-propyle, surtout ceux dont la partie alkyline contient 1 ou 2 atomes de carbone.

10 Comme acides acceptables du point de vue physiologique on peut envisager des acides minéraux, tels que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique et l'acide phosphorique, et des acides organiques, tels que l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide lactique, l'acide succinique, l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide benzofque, l'acide salicylique, l'acide nicotinique et l'acide heptagluconique.

15 Des groupes d'esters réactifs sont de préférence des radicaux sulfonyloxy, par exemple méthane-sulfonyloxy, benzène-sulfonyloxy, méthyl-4 benzène-sulfonyloxy et bromo-sulfonyloxy.

20 Les réactions a) et b) conviennent aussi bien l'une que l'autre pour préparer les dérivés de l'imidazole répondant à la formule générale I ; toutefois, lorsque X désigne un groupe imino, il vaut mieux avoir recours à la réaction b).

La réaction d'un composé de formule générale II 25 avec l'imidazole, selon la méthode a), est effectuée dans un solvant, tel que le diméthylformamide, l'hexaméthylphosphorotriamide, un hydrocarbure aromatique, par exemple le benzène ou le toluène, un éther, par exemple l'éther diéthylique, le dioxane, la tétrahydrofurane ou le diméthoxy-1,2 éthane, 30 ou un alcool inférieur, ou encore dans l'eau, à une température comprise entre 0° et le point d'ébullition du solvant mis en jeu, de préférence à une température comprise entre 20°C et le point d'ébullition du solvant utilisé, ou encore sans solvant, à une température comprise entre 80 et 200°C, de préférence entre 100 et 180°C, avantageusement en présence d'un catalyseur 35 idoine, tel que l'acide p-tolue-sulfonique, la poudre de cuivre ou un iodure alcalin, l'emploi d'un catalyseur pouvant également s'accompagner d'une amélioration du rendement en le produit cherché.

L'imidazole peut être utilisé soit à l'état libre, soit sous la forme d'un de ses sels alcalins, lequel peut être préparé à partir de l'imidazole et d'un hydrure, amidure, alcoolate ou hydroxyde de métal alcalin.

5 5 La réaction b) se fait de manière connue, les corps de départ pouvant être mis en jeu à l'état libre ou sous la forme de sels. Lorsqu'on utilise des corps de départ dans lesquels X désigne un atome d'oxygène ou de soufre ces corps sont de préférence mis en jeu à l'état de sels : on forme 10 d'abord le sel alcalin du composé de formule générale III avec un composé basique du métal alcalin correspondant, par exemple avec un hydrure, un amidure, un alcoolate ou un hydroxyde du métal alcalin. On fait ensuite réagir le corps de départ avec un composé de formule générale IV, dans l'un 15 des solvants indiqués plus haut, à une température comprise entre 0°C et le point d'ébullition du solvant mis en jeu, de préférence entre 20 et 70°C.

Certains des corps de départ répondant aux formules générales II et III sont décrits dans la littérature. 20 De toute façon ces composés, qu'ils soient connus ou non, peuvent être préparés par des procédés connus.

On a déjà décrit dans la littérature (Bull. Soc. Chim. France 1973, 1179) des dérivés d'hydroxybenzyl-imidazoles mais il n'a jamais rien été dit sur leur activité 25 pharmacologique.

De plus, dans un travail publié en Union Soviétique *Khim. Getererotsikl. Soedin.* 2 : 209 - 213 (1970) ; C.A. 65, 136867, on trouve la description d'(imidazolyl-1)-anisoles, et dans le brevet néerlandais 30 N° 67 16722 il est revendiqué, en plus de ces composés, d'autres éthers alkyliques correspondants. Il existe des éthers méthyliques du (phényl-1 éthyl)-imidazole (J. Org. Chem. 22, 1323-26 (1957)). Les éthers mentionnés pourraient être utilisés par exemple comme bronchodilatateurs, comme anesthésiques 35 locaux et comme diurétiques.

La Demanderesse a trouvé que les nouveaux composés répondant à la formule générale I constituent de précieuses substances actives de médicaments, aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. En effet, tout en

n'ayant qu'une faible toxicité, ils sont très efficaces non seulement contre des dermatophytes, tels que *Trichophyton rubrum*, et *Trichophyton mentagrophytes*, mais encore contre des levures, telles que *Candida albicans*. Ils agissent en outre contre des 5 protozoaires, plus spécialement contre des trichomonas, ainsi que contre des bactéries Gram positives et Gram négatives. Les composés font preuve également d'une efficacité antimycétique systémique.

Les résultats consignés dans le tableau I 10 montrent que les substances conformes à l'invention, dont on a pris pour exemples les composés 5 à 25, ont une bonne efficacité en comparaison des composés connus 1 à 4. Ces quatre composés de comparaison sont :

- 1) l'ester éthylique de l'acide (tétrahydro-15 1,2,3,4 naphtyl-1)-1 imidazole-carboxylique-5 (étonam),
- 2) le diméthylamino-2 (diéthylamino-2 éthoxy)-6 benzothiazole à l'état de dichlorhydrate (dichlorhydrate du dimazole), produit qui se trouve dans le commerce,
- 3) le N-(hydroxy-2 benzyl)-imidazole et
- 20 4) le N-(hydroxy-4 benzyl)-imidazole.

Pour ces deux derniers composés on renverra au Bulletin de la Société Chimique de France, 1973, 1179.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) ont été obtenues par la technique des petits tubes à essais.

(Voir tableau I page suivante)

TABLEAU I

Substance	Concentration minimale inhibitrice (CMI) en $\mu\text{g/ml}$		
	<i>Candida albicans</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	<i>Trichophyton rubrum</i>
1) Ester éthylique de l'acide (tétrahydro-1,2,3,4-naphthyl-)-1-imidazol-2-carboxylique	inactif	50	50
2) Diméthylamine-2-(diéthylamino-2-éthoxy)-6-ber佐酰胺 à l'état de dichlorhydrate	inactif	inactif	inactif
3) N-(éthoxy-2-benzyl)-imidazole	inactif	inactif	inactif
4) N-(oxyacryl-4-benzyl)-imidazole	inactif	inactif	inactif
5) (2,4-dichlorobenzyl)- β -(1-imidazolyl-1-méthyl)-phénylethère	25	1,6	0,6
6) (2,4-dichlorobenzyl)- β -(1-imidazolyl-1-méthyl)-phénylethère	25	3,1	3,1
7) (4-chlorobenzyl)- β -(1-imidazolyl-1-méthyl)-phénylethère	12,5	6,3	6,3
8) (4-bromo-benzyl)- β -(1-imidazolyl-1-méthyl)-phénylethère	6,3	1,6	0,6
9) β -bromo-2-(1-imidazolyl-méthyl)-phénylethère	25	1,6	0,6
chlorhydrate			
10) N-(2,4-dichlorobenzyl)-2-(1-imidazolyl-méthyl)-aniline	12,5	0,6	0,4
11) N-(2,4-dichlorobenzyl)-4-(1-imidazolyl-méthyl)-aniline	25	12,5	6,3
12) (3,4-dichloro- α -méthyl-benzyl)- β -(1-imidazolyl-méthyl)-phénylethère, chlorhydrate	31	1	

TABLEAU I (suite)

Substance	Concentration minimale inhibitrice (CMI) en µg/ml	Candida albicans	Trichophyton mentagrophytes	Trichophyton rubrum
13) (2,4-dichloro-benzyl)- β -(1-imidazolyl)-phénylethère, chlorhydrate	31	4	4	
14) (3,5-di chloro-phényl)- β -(1-imidazolyl)-5-méthyl-phénylethère, sulfate	50	1,6	6,3	
15) N-(2,4-dichloro-benzyl)-4-(1-imidazolyl)-1,1'-épiline, chlorhydrate, hydrate	50	3,1	3,1	
16) (2,4-dichloro-benzyl)- β -(1-imidazolyl)-éthyl-éthère, chlorhydrate	6,3	0,4	0,4	
17) (2,4-dichloro-benzyl)- β -(1-imidazolyl)-éthyl-éthyl-phénylethère, chlorhydrate	12,5	0,025	0,025	
18) (2,4-dichloro-benzyl)- β -(1-imidazolyl)-1-propyl-phénylethère, chlorhydrate	25		6,3	
19) (2,4-dichloro-benzyl)- β -(1-imidazolyl)-butyl-phénylethère	12,5	0,5	0,25	
20) (4-chloro-phényl)- β -(1-imidazolyl)-phénylethère, chlorhydrate	50	6,3	6,3	

TABLEAU I (suite et fin)

Substance	Concentration minimale inhibitrice (CMI) en mg/ml contre	Candida albicans	Trichophyton mentagrophytes	Trichophyton rubrum
21) (4-chloro-Phényl)- $\overbrace{\text{Z}}^2$ -(1-imidazolyl-méthyl)-sulfure, chlorhydrate	63	1,0		0,5
22) (4-chloro-benzyl)- $\overbrace{\text{Z}}^2$ -(1-imidazolyl-méthyl)-phényl-sulfure, chlorhydrate	25	0,4		0,4
23) (3,4-dichlorobenzyl)- $\overbrace{\text{Z}}^2$ -(1-imidazolyl-méthyl)-sulfure, chlorhydrate	25	0,025		0,2
24) (3-chloro-benzyl)- $\{$ 2- $\overbrace{\text{Z}}^2$ -(1-imidazolyl)-butyl-phenyl- $\}$ -éther, chlorhydrate	6,3	0,2		0,1
25) (benzyl)- $\{$ 4- $\overbrace{\text{Z}}^2$ -(1-imidazolyl)-butyl-phenyl- $\}$ -éther	31	1		1

Ainsi qu'il ressort du tableau I les composés de comparaison n'ont aucune action contre *Candida albicans*. Les composés conformes à l'invention exercent en outre un effet systémique, contrairement aux substances de comparaison, pour lesquelles une telle action est inconnue.

5 Les médicaments conformes à l'invention peuvent être présentés sous les formes d'application pharmaceutiques usuelles.

Les composés conformes à l'invention conviennent 10 particulièrement bien pour l'application locale, par exemple sous la forme de solutions, de poudres, de crèmes, de produits à pulvériser, de pommades, etc... Pour la voie orale on peut envisager des comprimés, des dragées, des capsules, des pilules et des suspensions. Les comprimés contiennent par 15 exemple de 0,05 à 0,50 g de substance active et de 0,1 à 5 g d'un excipient inerte du point de vue pharmacologique. Comme excipients on utilisera, par exemple pour les comprimés : le lactose, l'amidon, le talc, la gélatine, le stéarate de magnésium etc...

20 Les nouvelles substances actives pourront être prescrites à des doses journalières de 0,1 à 4,0 g par individu.

25 EXEMPLE 1 : Les exemples suivants illustrent la présente invention.

Oxyde d'(imidazolyl-1 méthyl)-4 phényle et de benzyle.

On dissout 1,74 g d'(imidazolyl-1 méthyl)-4 phénol (Bull. Soc. Chim. France 1973, 1179) dans 40 ml de diméthylformamide et on ajoute 300 mg d'une suspension à 80 % 30 d'acide de sodium dans de l'huile. Après avoir agité pendant une heure et demie à la température ambiante on ajoute 1,27 g de chlorure de benzyle et on continue d'agiter pendant encore 3 heures à la température ambiante. Cela fait, on verse le mélange sur 100 ml d'acide chlorhydrique normal, on extrait à 35 l'éther et on alcalinise la phase aqueuse au moyen d'une solution d'hydroxyde de sodium. Après extraction par du chlorure de méthylène, séchage et évaporation sous pression réduite on obtient, par cristallisation dans un mélange de cyclohexane et d'éther, 2,3 g d'oxyde d'(imidazolyl-1 méthyl)-4 phényle 40 et de benzyle, qui fond à 94 - 97°C.

EXEMPLE 2 :

Oxyde d'(imidazolyl-1 méthyl)-4 phényle et de nitro-2 benzyle, chlorhydrate.

À partir de 1,74 g d'(imidazolyl-1 méthyl)-4 phénol,
 5 de 300 mg de la suspension d'hydrure de sodium et de 1,72 g de chlorure de nitro-2 benzyle, on obtient, comme en opérant
 à l'exemple 1, un éther brut, que l'on dissout dans du méthanol. A la solution méthanolique on ajoute, jusqu'à réaction acide, un excès de chlorure d'hydrogène sous la
 10 forme d'une solution méthanolique. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on dissout le résidu dans du chlorure de méthylène et on ajoute de l'éther jusqu'à ce que la cristallisation commence. On obtient de cette façon 925 mg d'oxyde d'(imidazolyl-1 méthyl)-4 phényle et de nitro-2 benzyle,
 15 à l'état de chlorhydrate, qui, après avoir été recristallisé encore une fois dans l'isopropanol, fond à 156 - 158°C.

EXEMPLE 3 :

Oxyde d'(imidazolyl-1 méthyl)-4 phényle et de p-tolylméthyle.

20 La préparation est effectuée comme décrit à l'exemple 1, à partir de l'(imidazolyl-1 méthyl)-4 phénol et du chlorure de méthyl-4 benzyle. Le rendement est de 66 %. Le point de fusion est de 107 - 111°C.

EXEMPLE 4 :

25 Oxyde d'(imidazolyl-1 méthyl)-4 phényle et de méthoxy-4 benzyle.

La préparation est effectuée comme décrit à l'exemple 1, à partir de l'(imidazolyl-1 méthyl)-4 phénol et du chlorure de méthoxy-4 benzyle. Le rendement est de 84 %. Le point de fusion est de 113 - 118°C.

EXEMPLE 5 :

Oxyde de chloro-4 benzyle et d'(imidazolyl-1 méthyl-4 phényle).

35 La préparation est effectuée comme décrit à l'exemple 1, à partir de l'(imidazolyl-1 méthyl)-4 phénol et du chlorure de chloro-4 benzyle. Le rendement est de 74 % et le point de fusion de 95 - 97°C.

EXEMPLE 6 :

Oxyde de dichloro-2,4 benzyle et d'(imidazolyl-1 méthyl)-4 phényle.

La préparation est effectuée comme décrit à

55 l'exemple 1, à partir de l'(imidazolyl-1 méthyl)-4 phénol et du chlorure de dichloro-2,4 benzyle. Le rendement est de 85 %.

Le composé obtenu fond à 62 - 64°C.

EXEMPLE 7 :

10 Oxyde de dichloro-2,6 benzyle et d'(imidazolyl-1 méthyl)-4 phényle, chlorhydrate.

On prépare ce corps en opérant comme décrit à l'exemple 2, à partir de l'(imidazolyl-1 méthyl)-4 phénol et du chlorure de dichloro-2,6 benzyle. Le rendement est de 75 %. Le point de fusion est de 206 - 209°C.

(Voir exemple 8 page suivante)

EXEMPLE 8 :

Oxyde de bromo-4 benzyle et d'[(imidazolyl-1 méthyl)-4 phényle].

On prépare ce corps en opérant comme décrit à l'exemple 1 à partir de l'(imidazolyl-1 méthyl)-4 phénol et du bromure de bromo-4 benzyle. Le rendement est de 97 %. Point de fusion : 108 - 110°C.

EXEMPLE 9 :

10 Oxyde d'[(imidazolyl-1 méthyl)-4 phényle] et de propyne-2 yle.

La préparation se fait comme décrit à l'exemple 1 à partir de l'(imidazolyl-1 méthyl)-4 phénol et du bromo-1 propyne-2. Le rendement est de 90 %. F = 106 - 108°C.

EXEMPLE 10 :

15 Oxyde d'[(imidazolyl-1 méthyl)-4 phényle] et de propène-2 yle, hydroperchlorate.

La préparation est effectuée comme décrit à l'exemple 2 à partir de l'(imidazolyl-1 méthyl)-4 phénol et du bromo-1 propène-2. Le rendement est de 85 %. F = 87 - 90°C.

EXEMPLE 11 :

Oxyde d'éthyle et d'(imidazolyl-1 méthyl)-4 phényle, hydroperchlorate.

25 On prépare ce corps en opérant comme décrit à l'exemple 2 à partir de l'(imidazolyl-1 méthyl)-4 phénol et de l'iode d'éthyle. F = 111 - 116°C (cristallisation effectuée dans méthanol/éther).

EXEMPLE 12 :

Oxyde d'hexyle et d'(imidazolyl-1 méthyl)-4 phényle, hydroperchlorate.

30 La préparation est effectuée comme à l'exemple 2 à partir de l'(imidazolyl-1 méthyl)-4 phénol et de l'iode d'hexyle. F = 56 - 57°C (dans éther/pentane).

EXEMPLE 13 :

35 Oxyde d'(imidazolyl-1 méthyl)-4 phényle et de trifluorométhyl-3 benzyle, hydroperchlorate.

La préparation est effectuée comme dans l'exemple 2

à partir de 1'(imidazolyl-1 méthyl)-4 phénol et du trifluorométhyl-1 chlorométhyl-3 benzène en utilisant l'acide perchlorique. Rendement : 58 %. F = 87 - 88°C.

EXEMPLE 14 :

5 Oxyde du dichloro-2,4 benzyle et d'(imidazolyl-1 méthyl)-2 phényle.

On opère comme décrit à l'exemple 1 en partant de 1,74 g d'(imidazolyl-1 méthyl)-2 phénol (Bull. Soc. Chim. France 1972, 1179), de 300 mg de la suspension d'hydrure de sodium et 10 de 1,41 g de chlorure de dichloro-2,4 benzyle. On obtient ainsi 2,21 g d'oxyde de dichloro-2,4 benzyle et d'(imidazolyl-1 méthyl)-2 phényle fondant à 108 - 110°C.

EXEMPLE 15 :

15 Sulfure de dichloro-2,4 benzyle et d'(imidazolyl-1 méthyl)-2 phényle, chlorhydrate.

A 2,72 g d'imidazole dans 50 ml de diméthylformamide on ajoute 1,2 g d'une suspension d'hydrure de sodium (à 80%). Après avoir abandonné le mélange pendant 1 heure et demie à la température ambiante, on y ajoute 12,7 g de sulfure de (chlorométhyl-2 phényle et de dichloro-2,4 benzyle (préparé d'après J. Org. Chem. 30 (1965) 4074) et on agite pendant 20 heures à la température ambiante. On effectue un traitement complémentaire analogue à celui de l'exemple 2 et, après recristallisation dans le chlorure de méthylène, on recueille 12,5 g de sulfure de dichloro-2,4 benzyle et d'(imidazolyl-1 méthyl)-2 phényle, à l'état de chlorhydrate, fondant à 171-175°C.

En opérant comme dans l'exemple 15 on prépare les composés suivants :

(3,4-dichloro-benzyl)-{2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phényl}sulfure,
 (3-chloro-benzyl)-{2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phényl}-sulfure,
 30 (3,4-dichloro-benzyl)-{2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-4-méthoxyphényl}-sulfure,
 (3-chloro-benzyl)-{2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-4-méthoxyphényl}-sulfure.

EXEMPLE 16 :

Oxyde de (dichloro-2,4 benzyle) et d' (imidazolyl-1 méthyl)-3 phényle .

A 15,2 g d'hydroxy-3 benzoate de méthyle dans

5 100 ml de diméthylformamide on ajoute 3 g d'une suspension d'hydrure de sodium (à 20 %) et, au bout de 2 heures d'agitation à la température ambiante, on ajoute 19,5 g de chlorure de dichloro-2,4 benzyle. Après avoir agité pendant 4 heures à la température ambiante on verse le mélange sur de l'acide sulfurique normal, 10 on extrait à l'éther et, après séchage, on évapore. On obtient ainsi 28,2 g de (dichloro-2,4 benzyloxy)-3 benzoate de méthyle fondant à 113 - 114°C, composé que l'on réduit au moyen de 1,52 g de tétrahydruro-aluminate de lithium dans de l'éther . On obtient ainsi 21,4 g d'alcool (dichloro-2,4 benzyloxy)-3 15 benzylque, fondant à 93 - 94°C. On agite 2,83 g de cet alcool avec 15 ml de chlorure de thionyle pendant 30 minutes à la température ambiante. Après avoir évaporé le chlorure de thionyle sous pression réduite, on obtient comme résidu, 2,16 g d'oxyde de chlorométhyl-3 phényle et de dichloro-2,4 benzyle qui fond 20 à 49 - 52°C. On ajoute 1,9 g de l'halogénure à un mélange de 0,43 g d'imidazole et 200 mg d'une suspension d'hydrure de sodium (à 20 %) dans 10 ml de diméthylformamide, que l'on a agité pendant 2 heures à la température ambiante. Après avoir agité pendant 3 heures à la température ambiante on effectue 25 un traitement complémentaire analogue à celui de l'exemple 1 et l'on obtient ainsi 1,18 g d'oxyde de dichloro-2,4 benzyle et d' (imidazolyl-1 méthyl)-3 phényle fondant à 79 - 82°C.

EXEMPLE 17 :

Oxyde de [bromo-4 (imidazolyl-1 méthyl)-2 phényle] et de dichloro-2,4 benzyle, chlorhydrate.

30

On chauffe à 160°C pendant 3 heures 3,74 g de

1'alcool bromo-5 salicylique (obtenu par réduction de l'acide bromo-5 salicylique au moyen du tétrahydruro-aluminate de lithium dans de l'éther) et 1,36 g d'imidazole. Après refroidissement on traite le mélange fondu, dans du méthanol, par du charbon actif. Ayant chassé le solvant par évaporation, on obtient, par cristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et de pentane, 1,43 g de bromo-4 imidazolylméthyl-2 phénol,

fondant à 163 - 169°C. La réaction de 506 mg du phénol avec 60 mg de la suspension d'hydrure de sodium (80 %) et 392 mg de chlorure de dichloro-2,4 benzyle, effectuée comme à l'exemple 2, fournit 850 mg d'oxyde de [bromo-4 (imidazolyl-1 méthyl)-2 phényle] et de dichloro-2,4 benzyle à l'état de chlorhydrate, fondant à 186 - 190°C.

En opérant comme à l'exemple 17 on prépare les composés suivants :

10 [4-chloro-2-(1-imidazolylméthyl)-phényl]-(3,4-dichloro-benzyl)-éther;

(3,4-dichloro-benzyl)-[3,5-dichloro-2-(1-imidazolylméthyl)-phényl]-éther.

EXEMPLE 18 :

15 Oxyde de [chloro-4 (imidazolyl-1 méthyl)-2 phényle] et de dichloro-2,4 benzyle.

Ce corps se prépare par un mode opératoire analogue à celui de l'exemple 17, à partir de l'acide chloro-5 salicylique et du chlorure de dichloro-2,4 benzyle. Le rendement est de 72 % par rapport au phénol. Le point de fusion est de 133 - 20 134°C.

EXEMPLE 19 :

Oxyde de [dibromo-4,6 (imidazolyl-1 méthyl)-2 phényle] et de dichloro-2,4 benzyle, chlorhydrate.

La préparation est effectuée comme décrit à l'exemple 17 à partir de l'acide dibromo-3,5 salicylique et du chlorure de dichloro-2,4 benzyle. Rendement: 36 %, par rapport au phénol. Point de fusion : 178 - 180°C.

EXEMPLE 20 :

30 (2,4-Dichlorobenzyl)-[2-(1-imidazolylméthyl)-4-méthyl-phényl]-éther

La préparation est effectuée comme à l'exemple 17, à partir de l'acide méthyl-5 salicylique et du chlorure de dichloro-2,4 benzyle. F = 107 - 109°C (cristallisation effectuée dans le benzène).

EXEMPLE 21 :

(2,4-Dichloro-benzyl)-[2-(1-imidazolylméthyl)-4-1,1,3,3-tétraméthylbutyl)-phényl]-éther, chlorhydrate.

5

La préparation est effectuée selon l'exemple 17 à partir de l'acide (tétraméthyl-1,1,3,3 butyl)-5 salicylique et du chlorure de dichloro-2,4 benzyle. $F = 169 - 173^\circ\text{C}$ (chlorure de méthylène/éther).

EXEMPLE 22 :

10

(2,4-Dichloro-benzyl)-[4-(1-imidazolylméthyl)-2-méthoxy-phényl]-éther.

15

La préparation est effectuée selon l'exemple 17 à partir de l'acide hydroxy-4 méthoxy-3 benzoïque et du chlorure de dichloro-2,4 benzyle. Le produit est recristallisé dans un mélange d'éthanol et d'eau. Rendement : 70 %, par rapport au phénol. $F = 68 - 69^\circ\text{C}$.

EXEMPLE 23 :

20

(2,4-Dichloro-benzyl)-[2-(1-imidazolylméthyl)-4-méthylthiophényl]-éther.

25

La préparation est effectuée selon l'exemple 17, à partir de l'acide méthylthio-5 salicylique et du chlorure de dichloro-2,4 benzyle. $F = 90 - 93^\circ\text{C}$ (chlorure de méthylène/éther).

EXEMPLE 24 :

25

(2,4-Dichloro-benzyl)-[3-(1-imidazolylméthyl)-2-naphtyl]-éther.

30

Ce corps se prépare par un mode opératoire analogue à celui de l'exemple 17 à partir de l'acide hydroxy-2 naphtalène-carboxylique-3 et du chlorure de dichloro-2,4 benzyle. $F = 164 - 165^\circ\text{C}$ (benzène/cyclohexane).

35

EXEMPLE 25 :

[4-(1-Imidazolylméthyl)-2-nitro-phényl]-[2,4-dichloro-benzyl]-éther.

35

On fait réagir 5,5 g d'hydroxy-4 nitro-3 benzaldéhyde, comme décrit dans Chem. Abstr. 71 (1969) 30232, avec 6,7 g de chlorure de dichloro-2,4 benzyle. On obtient 5,2 g de (dichloro-2,4 benzyl-oxo)-4 nitro-3 benzaldéhyde, fondant à 172 - 174°C. On dissout

0,9 g de ce composé dans un mélange de méthanol et de dioxane et on réduit au moyen de 500 mg de tétrahydruroborate de sodium. On recueille ainsi 580 mg d'alcool (dichloro-2,4 benzyloxy)-4 nitro-3 benzyllique, fondant à 126 - 127°C. On chauffe à 100°C 5 pendant 5 minutes 450 mg de cet alcool avec 5 ml de chlorure de thionyle. Après avoir chassé le chlorure de thionyle restant par évaporation sous pression réduite on sépare le résidu par essorage avec de l'éthanol et on obtient 400 mg d'oxyde de chlorométhyl-4 nitro-2 phényle et de dichloro-2,4 benzyle 10 fondant à 147 - 149°C. On introduit 300 mg de ce corps dans une solution de 68 mg d'imidazole dans 3 ml de diméthylformamide, que l'on a agitée pendant 1 heure à la température ambiante en ajoutant 30 mg d'une suspension d'hydrure de sodium (80 %), et on agite pendant 1 heure supplémentaire à la température ambiante. 15 On verse ensuite le mélange sur de l'acide sulfurique normal, on sépare par essorage le produit qui a précipité, on le dissout dans un mélange de méthanol et de chloroforme et on extrait avec une solution normale d'hydroxyde de sodium. On lave à l'eau la phase chloroformique, on la sèche et on l'évapore. Après recristallisation dans un mélange de cyclohexane et de benzène on obtient 260 mg d'oxyde d'(imidazolyl-1 méthyl)-4 nitro-2 phényle et de dichloro-2,4 benzyle fondant à 120 - 124°C.

EXEMPLE 26 :

25 Hydroperchlorate de l'éther (2,4-dichloro-benzyl)-{4-[α -(1-imidazolyl)-benzyl]-phénylie}.

On agite pendant 1 heure 19,8 g de 4-hydroxy-benzophénone dans 100 ml de diméthylformamide avec 3,0 g d'une suspension à 80 % d'hydrure de sodium puis on ajoute 20,5 g de chlorure de 2,4-dichlorobenzyle et après 1 heure à la 30 température ordinaire, on verse le mélange dans de l'acide chlorhydrique normal, on extrait avec de l'acétate d'éthyle et après séchage et évaporation on obtient, par recristallisation de la matière dans de l'éthanol, 24 g de 4-(2,4-dichlorobenzyloxy)-benzophénone fondant à 87°C. On 35 dissout 10 g de cette substance dans un mélange de 50 ml de tétrahydrofurane et 50 ml de méthanol, on agite la solution

pendant 1 heure avec 1,5 g de borhydrure de sodium puis on verse le mélange dans de l'acide sulfurique normal et on extrait au chlorure de méthylène. Après séchage de la phase organique, on élimine le solvant sous vide avec précaution 5 et on recristallise la matière restante dans de l'éthanol, ce qui donne 6 g de 4-(2,4-dichlorobenzyl)-benzhydrol fondant à 89-90°C.

On chauffe à 180°C pendant 30 minutes 1 g de cette substance avec 500 mg d'imidazole et 500 mg d'acide 10 p-toluène-sulfonique, après refroidissement on dissout dans du chloroforme puis on extrait avec une solution de carbonate de potassium, on ajoute à la phase organique un volume d'éther double et on extrait avec de l'acide chlorhydrique binormal, on alcalinise la phase aqueuse avec une lessive de soude et 15 on extrait au chlorure de méthylène. Après séchage et évaporation de la phase organique, on dissout la matière restante dans de l'éther et on ajoute de l'acide perchlorique méthanolique jusqu'à réaction faiblement acide. Après avoir évaporé le solvant, on cristallise la matière huileuse restante dans 20 un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther, ce qui donne 880 mg de l'hydroperchlorate de l'éther (2,4-dichlorobenzyl)-{4-[α -(1-imidazolyl)-benzyl]-phényle}, point de fusion 106-113°C.

EXEMPLE 27 :

25 Ether (2,4-dichlorobenzyl)-{4-[α -(1-imidazolyl)-4-méthyl-benzyl]-phényle}.

La préparation de ce corps se fait comme dans l'exemple 26 à partir de la 4-hydroxy-4'-méthyl-benzophénone.

EXEMPLE 28 :

30 Ether (2,4-dichlorobenzyl)-{2-[2,4-diméthoxy- α -(1-imidazolyl)-benzyl]-5-méthoxy-phényle}.

La préparation de ce corps se fait comme dans l'exemple 26 à partir de la 2-hydroxy-2',4,4'-triméthoxy-35 benzophénone, que l'on peut obtenir par réaction de la 2,2'-dihydroxy-4,4'-diméthoxy-benzophénone avec un équivalent de diazométhane.

EXEMPLE 29 :

Ether $\{2-[4\text{-chloro-}\alpha\text{-(1-imidazolyl)-benzyl]}-5\text{-méthoxy-phényle}\}$ -(2,4-dichlorobenzylque).

La préparation se fait comme dans l'exemple 26
5 à partir de la 4'-chloro-2-hydroxy-4-méthoxy-benzophénone.

EXEMPLE 30 :

Ether $\{2,4\text{-dichlorobenzyl}\}-\{4\text{-[}\alpha\text{-(1-imidazolyl)-4-nitro-benzyl]-phénylique}\}$.

La préparation se fait comme dans l'exemple 26
10 à partir de la 4-hydroxy-4'-nitro-benzophénone (Chem. Abstr. 55
(1961) 22217).

EXEMPLE 31 :

Hydroperchlorate de l'éther $\{2,4\text{-dichlorobenzyl}\}-\{4\text{-[1-imidazolyl]-éthyl]-phénylique}\}$.

15 En procédant comme dans l'exemple 16, on
éthérifie 136 g de 4-hydroxy-acétophénone dans 500 ml de
diméthylformamide avec 30 g d'une suspension huileuse à 80 %
d'hydrure de sodium et 195 g de chlorure de 2,4-dichloro-
benzyle puis, en procédant comme dans l'exemple 26, on réduit
20 la 4-(2,4-dichlorobenzylloxy)-acétophénone ainsi obtenue
(290 g, P.F. : 89-90°C) dans 1 litre d'un mélange 2:1 d'éthanol
et de dioxanne, avec 50 g de borohydrure de sodium et on termine
le traitement comme dans l'exemple 26. On agite ensuite
pendant 1 heure, à la température ordinaire, 1,7 g de l'alcool
25 4-(2,4-dichlorobenzylloxy)- α -méthyl-benzylque (P.F. : 61-64°C)
ainsi obtenu avec 5 ml de chlorure de thionyle, après avoir
éliminé avec précaution le chlorure de thionyle, on fait
réagir la matière restante, comme dans l'exemple 15, avec une
solution d'imidazole sodique préparée avec 360 mg d'imidazole
30 et 160 mg d'hydrure de sodium puis on forme le perchlorate
comme dans l'exemple 26. On obtient 940 mg de ce sel qui fond
à 103-106°C après recristallisation dans un mélange de chlo-
rure de méthylène et d'éther.

EXEMPLE 32 :

35 Ether $\{2,4\text{-dichlorobenzyl}\}-\{2\text{-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}\}$.

La préparation de ce corps se fait comme dans
l'exemple 31 à partir de la 2-hydroxy-butyrophénone. Point de
fusion 89-90°C après recristallisation dans l'éther.

En procédant comme dans l'exemple 32, on a préparé les composés suivants :

Ether (3-chlorobenzyl)-{2-[1-(1-imidazolyl)-propyl]-phénylique}.

5 Ether (3,4-dichlorobenzyl)-{2-[1-(1-imidazolyl)-propyl]-phénylique}.

Ether (3-chlorobenzyl)-{2-[1-(1-imidazolyl)-2-méthyl-propyl]-phénylique}.

10 Ether (3,4-dichlorobenzyl)-{2-[1-(1-imidazolyl)-2-méthyl-propyl]-phénylique}.

Ether (3,4-dichlorobenzyl)-{2-[1-(1-imidazolyl)-pentyl]-phénylique}.

Ether (3-chloro- α -méthyl-benzyl)-{2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

15 Ether (3,4-dichloro- α -méthyl-benzyl)-{2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

Ether (3-chlorobenzyl)-{5-chloro-2-[1-(imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

20 Ether {5-chloro-2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phényl}-(3,4-dichloro-benzylque).

Ether (3-chlorobenzyl)-{4-chloro-2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

Ether {4-chloro-2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phényl}-(3,4-dichloro-benzylque).

25 Ether {4-chloro-2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phényl}-(2,4-dichloro-benzylque).

Ether (3-chlorobenzyl)-{2-[1-(1-imidazolyl)-éthyl]-phénylique}.

30 Ether (3,4-dichlorobenzyl)-{2-[1-(1-imidazolyl)-éthyl]-phénylique}.

Ether (3-chlorobenzyl)-{3,5-dichloro-2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

Ether (2,4-dichlorobenzyl)-{3,5-dichloro-2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

Ether (3,4-dichlorobenzyl)-{3,5-dichloro-2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

5 Ether (3-chlorobenzyl)-{4,5-dichloro-2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

Ether (2,4-dichlorobenzyl)-{4,5-dichloro-2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

10 Ether (3,4-dichlorobenzyl)-{4,5-dichloro-2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

EXEMPLE 33 :

Ether {4-chloro-2-[α -(1-imidazolyl)-benzyl]-phényle}-(2,4-dichlorobenzylque).

On réduit 23 g de 5-chloro-2-hydroxy-benzo-15 phénone avec un excès de borohydrure de sodium dans du méthanol, ce qui donne 10,5 g de 5-chloro-2-hydroxy-benzhydrol fondant à 132-134°C après cristallisation dans du benzène. On chauffe ensuite à 200°C pendant 2 heures 1/2, 2,3 g de ce composé avec 670 mg d'imidazole puis on dissout le tout 20 dans de l'éthanol, on ajoute un peu d'eau et on obtient ainsi 500 mg de 4-chloro-2-[α -(1-imidazolyl)-benzyl]-phénol qui fond à 228-232°C. Ce produit est agité pendant une heure et demie, à la température ordinaire, dans 7,5 ml de diméthyl-formamide, avec 65 mg d'une suspension à 80 % d'hydruré de 25 sodium puis on ajoute 440 mg de chlorure de 2,4-dichlorobenzyle et après traitement comme dans l'exemple 1, on recristallise le produit dans un mélange de benzène et de cyclohexane, ce qui donne 430 mg d'éther {4-chloro-2-[α -(1-imidazolyl)-benzyl]-phényle}-(2,4-dichlorobenzylque), point de fusion 30 115-120°C.

EXEMPLE 34 :

Chlorhydrate de l'éther 2-(1-imidazolyl-méthyl)-diphénylique.

On agite pendant une heure et demie 816 mg 35 d'imidazole dans 8 ml de diméthylformamide avec 360 mg d'une

suspension à 80 % d'hydrure de sodium puis on ajoute 2,6 g d'éther 2-chlorométhyl-diphénylique (Col. Czech. Chem. Commun. 34 (1961) 2258) et après avoir agité pendant encore 20 heures à la température ordinaire, on traite le mélange de la même manière que dans l'exemple 2, ce qui donne 320 mg du chlorhydrate de l'éther 2-(1-imidazolylméthyl)-diphénylique qui fond à 144-145°C.

EXEMPLE 35 :

10 Chlorhydrate de l'éther 4-chloro-2'-(1-imidazolylméthyl)-diphénylique.

La préparation de ce corps se fait de la même manière que dans l'exemple 34 à partir de l'éther 4-chloro-2'-chlorométhyl-diphénylique (Coll. Czech. Chem. Commun. 34 (1969) 2258).

15 Rendement : 31 %.

Point de fusion : 94-96°C.

EXEMPLE 36 :

Chlorhydrate du sulfure de 4-chloro-phényle et de 2'-(1-imidazolylméthyl)-phényle.

20 La préparation se fait comme dans l'exemple 34 à partir du sulfure de 4-chloro-phényle et de 2'-chlorométhyl-phényle (Coll. Czech. Chem. Commun. 33 (1968) 1831).

Rendement : 21 %.

Point de fusion : 97-98°C.

25 EXEMPLE 37 :

Chlorhydrate de l'éther (4-bromobenzyl)-[4-bromo-2-(1-imidazolylméthyl)-phényle].

La préparation se fait comme dans l'exemple 17, avec le bromure de 4-bromobenzyle.

30 Point de fusion : 221-226°C (après recristallisation dans un mélange d'éthanol et d'éther).

EXEMPLE 38 :

Ether (2,4-dichlorobenzyl)-[4-chloro-2-(1-imidazolylméthyl)-phényle].

35 La préparation se fait comme dans l'exemple 17 à partir de l'acide 5-chloro-salicylique.

Point de fusion : 133-134°C (après cristallisation dans un mélange de benzène et de cyclohexane).

EXEMPLE 39 :

Ether [5-bromo-2-(1-imidazolylméthyl)-phényl]-
(2,4-dichloro-benzyllique).

La préparation se fait comme dans l'exemple 17
5 à partir de l'acide-4-bromo-salicylique (Chem. Abstr. 59
(1963) 3925 g).

Point de fusion 120-122°C (après cristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éther).

EXEMPLE 40 :

10 Nitrate de l'éther (2,4-dichlorobenzyl)-{2-[1-
(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

La préparation se fait à partir du composé
décrit dans l'exemple 32, avec de l'acide nitrique.

15 Point de fusion 111-112°C (après recristallisation dans l'eau).

EXEMPLE 41 :

Chlorhydrate de l'éther (3-chlorobenzyl)-
{2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

20 On procède comme dans l'exemple 32 en utilisant le chlorure de 3-chlorobenzyle.

Point de fusion 111-113°C (cr. acétate
d'éthyle).

EXEMPLE 42 :

25 Chlorhydrate de l'éther (3,4-dichlorobenzyl)-
{2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

La préparation se fait comme dans l'exemple 32,
avec le chlorure de 3,4-dichlorobenzyle.

Point de fusion 149-150°C (cr. acétate
d'éthyle).

30 EXEMPLE 43 :

Chlorhydrate de l'éther (4-bromobenzyl)-{2-
(1-(1-imidazolyl)-butyl)-phénylique}.

Préparation comme dans l'exemple 32, avec
le bromure de 4-bromobenzyle.

35 P.F. 129-131°C (cr. benzène).

EXEMPLE 44 :

Chlorhydrate de l'éther (2,4-dichlorobenzyl)-
 {2-[1-(1-imidazolyl)-heptyl]-phénylique}.

En étherifiant l'aldéhyde salicylique avec
 5 le chlorure 2,4-dichlorobenzyle de la manière habituelle, on
 obtient le 2-(2,4-dichlorobenzoyloxy)-benzaldéhyde, point de
 fusion 130-131°C, que l'on transforme par la méthode habituelle
 en 1-[2-(2,4-dichlorobenzoyloxy)-phényl]-heptanol par réaction
 avec l'iodeure d'hexyl-magnésium. Par un traitement avec le
 10 chlorure de thionyle puis avec le dérivé sodique de l'imidazole,
 comme dans l'exemple 16, et transformation en chlorhydrate, on
 obtient le produit cherché.

P.F. 124-126°C (cr. chlorure de méthylène/éther).

EXEMPLE 45 :

15 Ether (2,4-dichlorobenzyl-{2-[1-(1-imidazolyl)-
 éthyll-phénylique}.

La préparation de ce composé se fait comme
 dans l'exemple 44, avec le bromure de méthyl-magnésium.

P.F. 76-80°C (cr. éther/cyclohexane).

EXEMPLE 46 :

Ether benzyl-{4-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-
 phénylique}.

La préparation se fait comme dans l'exemple 31,
 avec la 4-hydroxy-butyrophénone et le chlorure de benzyle.

25 P.F. 91-92°C (cr. éther).

EXEMPLE 47 :

Chlorhydrate de l'éther (3,4-dichlorobenzyl)-
 [4-(1-imidazolylméthyl)-phénylique].

30 La préparation se fait comme dans l'exemple 2,
 avec le chlorure de 3,4-dichlorobenzyle.

P.F. 110-111°C (cr. chlorure de méthylène/éther).

EXEMPLE 48 :

Ether (2,4-dichlorobenzyl)-[2,6-dichloro-4-(1-
 imidazolylméthyl)-phénylique].

35 La préparation se fait comme dans l'exemple 17
 à partir de l'acide 3,5-dichloro-4-hydroxy-benzoïque.

P.F. 110-111°C (cr. benzène/éther).

EXEMPLE 49 :

Chlorhydrate du sulfure de benzyle et de
2-(1-imidazolylméthyl)-phényle.

La préparation se fait comme dans l'exemple 15,
5 avec le chlorure de benzyle.
P.F. 127-129°C (cr. acétonitrile).

EXEMPLE 50 :

Chlorhydrate du sulfure de 4-chlorobenzyle
et de 2-(1-imidazolylméthyl)-phényle.

10 La préparation se fait comme dans l'exemple 15,
avec le chlorure de 4-chlorobenzyle.
P.F. 130-132°C (cr. acétonitrile).

EXEMPLE 51 :

Chlorhydrate du sulfure de 3-chlorobenzyle
15 et de 2-(1-imidazolylméthyl)-phényle.

La préparation se fait comme dans l'exemple 15,
avec le chlorure de 3-chlorobenzyle.
P.F. 172-176°C (cr. éthanol).

EXEMPLE 52 :

20 Chlorhydrate du sulfure de 3,4-dichlorobenzyle
et de 2-(1-imidazolylméthyl)-phényle.

Préparation comme dans l'exemple 15 avec le
chlorure de 3,4-dichlorobenzyle.
P.F. 135-138°C (cr. chlorure de méthylène/éther).

25 EXEMPLE 53 :

N-(2,4-dichlorobenzyl)-2-(1-imidazolylméthyl)-
aniline.

On dissout 6,9 g d'imidazole dans 100 ml de
30 diméthylformamide, on ajoute 3 g d'une suspension huileuse à
80 % d'hydrure de sodium et après avoir agité pendant 30 minu-
tes à la température ordinaire, on ajoute 17,1 g de chlorure
de 2-nitrobenzyle en solution dans 50 ml de diméthylformamide
puis on continue à agiter pendant encore 1 heure à la tempé-
rature ordinaire. On verse ensuite le mélange dans 500 ml
35 d'acide chlorhydrique normal, on filtre, on soumet la solution
claire à une extraction avec de l'éther puis on rend la phase

aqueuse alcaline avec une lessive de soude à 40 %, on extrait au chlorure de méthylène, on sèche la phase organique et on évapore le solvant, ce qui laisse un produit brut que l'on purifie en le distillant deux fois sous vide à 100-110°C

5 (température du bain d'air) sous 0,03 torr, avec un tube à boules. Le produit ainsi obtenu fond à 80-82°C ; il représente 12,6 g de 1-(2-nitrobenzyl)-imidazole. On dissout ce produit, à 100°C, dans 50 ml d'acide chlorhydrique concentré, on ajoute à la solution 60 g de chlorure stanneux dihydraté en solution 10 dans 50 ml d'acide chlorhydrique concentré puis on chauffe le mélange à 100°C jusqu'à ce que la solution soit limpide. Après refroidissement, on la verse dans une solution de 200 g d'hydroxyde de sodium dans 500 ml d'eau, puis on extrait avec du chlorure de méthylène. Une distillation au tube à boules 15 (120-130°C/0,03 torr) donne 9 g de 2-(1-imidazolylméthyl)-aniline. On dissout cette substance dans 100 ml de diméthyl-formamide, on ajoute à la solution 10 g de chlorure de 2,4-dichlorobenzyle et après avoir agité pendant 20 heures à la température ordinaire, on verse le mélange dans 300 ml 20 d'acide chlorhydrique normal, on extrait à l'éther, on alcalinise la phase aqueuse avec une lessive de soude et on extrait au chloroforme. Après séchage et évaporation de la phase organique, on a un produit brut qui, après recristallisation dans du benzène, donne 8,5 g de N-(2,4-dichlorobenzyl)-2-(1-imidazolylméthyl)-aniline fondant à 149-151°C.

25

EXEMPLE 54 :

N-(2,4-dichlorobenzyl)-4-(1-imidazolylméthyl)-aniline.

La préparation de ce composé se fait comme 30 dans l'exemple 53, à partir du chlorure de 4-nitrobenzyle. P.F. 117-118°C. (cr. chlorure de méthylène/éther).

EXEMPLE 55 :

35 Chlorhydrate de l'éther (3,4-dichloro- α -méthylbenzyl)-[2-(1-imidazolylméthyl)-phényle].

La préparation de ce composé se fait comme dans l'exemple 14, à partir du 2-(1-imidazolylméthyl)-phénol

et du 1-chloro-1-(3,4-dichlorophényl)-éthane, ce dernier étant obtenu de la manière habituelle par réduction, au moyen de borohydrure de sodium, de la 3,4-dichloro-acétophénone puis traitement avec le chlorure de thionyle. On forme ensuite le 5 chlorhydrate comme dans l'exemple 2.

Point de fusion 140-143°C.

EXEMPLE 56 :

Chlorhydrate de l'éther allyl-[2-(1-imidazolyl)-phényle].

10 On dissout 1,6 g de 2-(1-imidazolyl)-phénol [Khim. Geterotsikl. Soedin Akad. Nauk Latv. SSR 1966, 143 ; Chem. Abstr. 65 (1966) 13686] dans 20 ml de diméthylformamide, on ajoute 300 mg d'une suspension huileuse à 80 % d'hydrure de sodium, on agite le mélange pendant 1 heure à la température ordinaire puis on lui ajoute 760 mg de chlorure d'allyle et après avoir agité pendant encore 3 heures à la température ordinaire, on verse la solution dans 100 ml d'acide sulfurique normal et on extrait à l'éther. On alcalinise la phase aqueuse avec une lessive de soude à 40 % puis on extrait au chlorure de méthylène. Après séchage de l'extrait et évaporation du solvant, on dissout le produit brut restant dans un peu de méthanol et on ajoute de l'acide chlorhydrique méthanolique jusqu'à réaction faiblement acide. Après avoir évaporé le solvant sous vide, on dissout la matière restante dans du 20 chlorure de méthylène et on ajoute de l'éther jusqu'à ce que la cristallisation commence.

On obtient ainsi 940 mg du produit cherché, point de fusion 159-161°C.

EXEMPLE 57 :

30 Ether [2-(1-imidazolyl)-phényl]-2-propynylque).

La préparation de ce composé se fait comme dans l'exemple 56, avec 1,19 g de 3-bromo-propyne. Le produit brut obtenu est cependant distillé au tube à boules à 60°C (température du bain d'air) sous 0,04 torr et le produit de 35 la distillation est recristallisé dans de l'éther.

Rendement : 260 mg - P.F. 59-61°C.

EXEMPLE 58 :

Ether [2-(1-imidazolyl)-phényl]-(4-méthylbenzylique).

La préparation se fait comme dans l'exemple 57
5 avec 1,4 g de chlorure de 4-méthylbenzyle et le produit brut obtenu est recristallisé dans de l'éther.

Rendement : 1,52 g - P.F. 76-77°C.

EXEMPLE 59 :

10 Ether [2-(1-imidazolyl)-phényl]-(4-méthoxybenzylique).

La préparation se fait comme dans l'exemple 58 avec 1,56 g de chlorure de 4-méthoxybenzyle.

Rendement : 1,8 g - P.F. 74-75°C (cr. cyclohexane).

15 EXEMPLE 60 :

Chlorhydrate de l'éther (2,4-dichlorobenzyl)-[2-(1-imidazolyl)-phényle].

La préparation se fait comme dans l'exemple 56 avec 1,95 g de chlorure de 2,4-dichlorobenzyle.

20 Rendement : 2,6 g - P.F. 171-179°C.

EXEMPLE 61 :

Chlorhydrate de l'éther (2,4-dichlorobenzyl)-[4-(1-imidazolyl)-phényle].

La préparation de ce composé se fait comme
25 dans l'exemple 56 à partir de 1,6 g de 4-(1-imidazolyl)-phénol [Khim. Geterotsikl. Soedin Akad. Nauk Latv. SSR 1966, 143 ; C.a. 65 (1966) 13686] et de 1,95 g de chlorure de 2,4-dichlorobenzyle.

Rendement : 3,2 g - P.F. 217-219°C.

30 EXEMPLE 62 :

Ether [2-(1-imidazolyl)-phényl]-2-nitrobenzylique.

La préparation de ce composé se fait comme dans l'exemple 58 avec 1,57 g de chlorure de 2-nitrobenzyle.

35 Rendement : 450 mg - P.F. 112-114°C (après cristallisation dans l'alcool).

EXEMPLE 63 :

Chlorhydrate de l'éther [2-(1-imidazolyl)-phényl]-[3-(trifluorométhyl)-benzylique].

La préparation de ce composé se fait comme
5 dans l'exemple 56 avec 1,95 g de chlorure de 3-(trifluoro-méthyl)-benzyle.

Rendement : 1,3 g - P.F. 158-162°C (cr. chlo-rure de méthylène/éther).

EXEMPLE 64 :

10 Sulfate de l'éther (3,4-dichlorobenzyl)-[2-(1-imidazolyl)-4-méthyl-phénylique].

On éthérifie 25 g de 2-bromo-4-méthylphénol avec 17,4 g de sulfate de diméthyle, dans 70 ml d'une lessive de soude binormale, on fait réagir les 18,7 g de l'éther méthylique ainsi obtenus avec 6,96 g d'imidazole, suivant la référence de la littérature indiquée à l'exemple 56, puis on dissocie l'éther méthylique, ce qui donne 6,15 g de 2-(1-imidazolyl)-4-méthylphénol, dont on fait réagir 1 g avec 1,12 g de chlorure de 3,4-dichlorobenzyle de la manière 15 indiquée dans l'exemple 56. Après avoir versé le mélange de réaction dans de l'acide sulfurique normal, on obtient le produit cherché à l'état cristallisé.

20 Rendement : 2,3 g - P.F. 208-214°C.

EXEMPLE 65 :

Ether (2,4-dichlorobenzyl)- C_6H_4 -(imidazolyl)-4-nitrophénylique.

On nitre à la température de 10°, pendant 2 heures,

5 2,15 g de 1-(2-méthoxyphénol)-imidazole (référence de la littérature de l'exemple 56) avec un mélange de 60 ml d'anhydride acétique et de 20 ml d'acide nitrique à 65 % puis, en dissociant le groupe éther (référence de la littérature de l'exemple 56) du 1-(2-méthoxy-5-nitrophénol)-imidazole ainsi formé (1,8 g,

10 point de fusion 139 - 140° après cristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éther), on obtient, en procédant comme il est indiqué par la référence de la littérature de l'exemple 56, 420 mg de 2-(1-imidazolyl)-4-nitro-phénol que l'on éthérifie comme dans l'exemple 56 avec 400 mg de chlorure de 15 2,4-dichlorobenzyle.

Rendement 150 mg, point de fusion 182 - 185°C (cr. éthanol).

EXEMPLE 66 :

Ether C_6H_4 -chloro-2-(1-imidazolyl)-phényl-2,4-di-chlorobenzylque).

20 On réduit 1,1 g du 1-(2-méthoxy-5-nitrophénol)-imidazole obtenu dans l'exemple 65 par un chauffage de 5 minutes avec 3,75 g de chlorure stanneux dans 20 ml d'acide chlorhydrique concentré puis on transforme la 3-(1-imidazolyl)-4-méthoxy-aniline ainsi formée (830 mg), de la manière habituelle par la méthode de Sandmeyer, en 1-(5-chloro-2-méthoxyphénol)-imidazole (610 mg, P.F. 52 - 57°C). En dissociant le groupe éther suivant la référence de la littérature donnée à l'exemple 56, on obtient le 4-chloro-2-(1-imidazolyl)-phénol (425 mg) que l'on éthérifie comme dans l'exemple 58 avec 425 mg de chlorure de 25 2,4-dichlorobenzyle.

Rendement 540 mg, Point de fusion 97 - 98°C (Cr. cyclohexane).

En procédant comme dans l'exemple 66 on a préparé les composés suivants :

Ether C_6H_4 -chloro-2-(1-imidazolyl)-phényl-(3,4-dichlorobenzylque).

35 Ether C_6H_4 -chloro-2-(1-imidazolyl)-phényl-(3,4-dichlorobenzylque).

Ether C_6H_4 -chloro-1-(1-imidazolyl)-phényl-(3,4-dichloro-a-méthyl-benzylque).

Ether (3,4-dichlorobenzyl)- C_6H_4 -dichloro-2-(1-imidazolyl)-phénylque.

EXEMPLE 67 :

N-(2,4-Dichlorobenzyl)-2-(1-imidazolyl)-aniline.

On réduit 3 g de 1-(2-nitrophényle)-imidazole

(J. Chem. Soc. C 1970, 85) avec 18 g de chlorure stannéux
5 dans 10 ml d'acide chlorhydrique concentré, en 2-(1-imidazolyl)-aniline (dont on obtient 1,97 g, P.F. 100 - 103° après cristallisation dans un mélange de benzène et de cyclohexane). On agite ensuite pendant 20 heures, à la température ordinaire, 1,59 g de ce composé avec 1,95 g de chlorure de 2,4-dichlorobenzyle dans 20 ml de diméthylformamide puis on termine le 10 traitement comme dans l'exemple 56.

Rendement 2 g, P.F. 149 - 155°C (Cr. éthanol).

EXEMPLE 68 :

Chlorhydrate dihydraté de la N-(2,4-dichlorobenzyl)-4-(1-imidazolyl)-aniline.

15 En procédant comme dans l'exemple 67 on obtient à partir de 17,6 g de 1-(4-nitrophényle)-imidazole (J. Chem. Soc. C 1970, 85), 13,8 g de 4-(1-imidazolyl)-aniline, P.F. 141 - 142°C, puis on traite 1,59 g de cette aniline comme dans 20 l'exemple 67 et en procédant comme dans l'exemple 56, on transforme le produit brut ainsi obtenu en monochlorhydrate que l'on cristallise dans de l'eau à l'état de dihydrate. Rendement 1,8 g, P.F. 162 - 167°C

EXEMPLE 69 :

25 Chlorhydrate de l'éther 4-(1-imidazolyl)-diphénylique.

On chauffe à 200°, pendant 2 heures, 25 g d'éther 4-bromo-diphénylique avec 6,8 g d'imidazole, 13,8 g de carbonate de potassium et 1 g de poudre de cuivre. Après refroidissement, on reprend dans de l'acide chlorhydrique 2 N, on ajoute de 30 l'éther et on essore au vide les cristaux formés. Après recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éther puis dans de l'eau, on obtient le produit pur cherché.

Rendement 15 g, P.F. 174 - 177°C.

EXEMPLE 70 :

35 Sulfure de 2,4-dichlorobenzyle et de 4-(1-imidazolyl)-phényle.

On dissout 1,06 g de 4-(1-imidazolyl)-aniline

(voir l'exemple 68) dans 20 ml d'eau contenant 0,8 ml d'acide

sulfurique concentré, on ajoute, à 15°, une solution de 0,5 g de nitrite de sodium dans 2 ml d'eau, lentement, puis on agite pendant encore 30 minutes et on fait couler la solution, lentement, au-dessous de la surface d'une solution chauffée 5 à 70 - 75°, de 1,5 g d'éthylxanthogénate de potassium dans 5 ml d'eau et après avoir chauffé le mélange pendant encore 2 heures à 90°, on lui ajoute 1,06 g d'hydroxyde de sodium, on fait bouillir pendant 90 minutes au reflux puis on laisse 10 reposer le mélange pendant 20 heures à la température ordinaire, on le neutralise ensuite avec de l'acide chlorhydrique 2N et on extrait au chlorure de méthylène. Après séchage de l'extrait et évaporation du solvant, on dissout le 4-(1-imidazolyl)-thiophénol brut restant dans 20 ml de diméthylformamide et on ajoute 200 mg d'une suspension huileuse à 80 % d'hydrure de 15 sodium puis, après 30 minutes d'agitation, on ajoute 1,3 g de chlorure de 2,4-dichloro-benzyle. Après avoir agité pendant 3 heures à la température ordinaire, on poursuit le traitement de la même manière que dans l'exemple 56 et on chromatographie le produit brut obtenu sur 100 g de gel de silice, le produit 20 cherché s'éluant avec un mélange 8:2 de chloroforme et d'isopropanol sous la forme d'une matière huileuse légèrement jaune.

Analyse :

calculé : C 57,30 H 3,58 Cl 21,20 S 9,55 %
trouvé : C 57,90 H 4,05 Cl 21,50 S 10,05 %.

25 EXEMPLE 71 :

Sulfure de 2,4-dichloro-benzyle et de 2-(1-imidazolyl)-phényle.

On traite 1,6 g de 2-(1-imidazolyl)-phénol (voir exemple 56) avec 300 mg d'une suspension huileuse à 80 % 30 d'hydrure de sodium dans 20 ml de diméthylformamide puis avec 1,6 g de chlorure de diméthylthio-carbamoyle (J. Org. Chem. 31 (1966) 3980) pour former le diméthylthio-carbamate puis on effectue la transposition selon les indications de la littérature et ensuite on saponifie, ce qui donne 0,5 g de 2-(1-imidazolyl)-thio-phénol. En procédant comme dans l'exemple 70, on traite ensuite 400 g de ce composé dans 5 ml de diméthylformamide avec 68 mg d'une suspension huileuse à 80 % d'hydrure de sodium et 450 mg de chlorure de 2,4-dichloro-benzyle puis on chromatographie le produit brut, ce qui donne 250 mg du produit cherché 35

sous la forme d'une matière huileuse jaune clair.

Analyse :

calculé : C 57,30 H 3,58 Cl 21,20 S 9,55 %
trouvé : C 56,85 H 3,92 Cl 21,35 S 9,12 %.

5 En procédant comme dans l'exemple 71, on a préparé les composés suivants :

Sulfure de 3-chloro-benzyle et de 2-(1-imidazolyl)-phényle.

Sulfure de 3,4-dichlorobenzyle et de 2-(1-imidazolyl)-phényle.

Sulfure de 3,4-dichloro-phényle et de 2-(1-imidazolyl)-phényle.

10 Sulfure de 3,4-dichloro- α -méthylbenzyle et de 2-(1-imidazolyl)-phényle.

EXEMPLE 72 :

Chlorhydrate de l'éther (2,4-dichlorobenzyl)-{ 4-
 \angle 2-(1-imidazolyl)-éthyl}/phényle) .

15 A 8 g d'alcool 4-hydroxy-phénéthylique dans 80 ml d'éthanol on ajoute 2,8 g d'hydroxyde de sodium dans 10 ml d'eau et 13,6 g d'alcool 2,4-dichlorobenzyllique et après avoir chauffé au reflux pendant 1 heure et demie, on acidifie la solution avec de l'acide sulfurique dilué et on extrait 20 au chlorure de méthylène. Après séchage de l'extrait et évaporation du solvant, on distille le produit brut avec un tube à boules, le produit passant de 100 à 130° (température du bain d'air) sous 0,02 torr. Par cristallisation dans du cyclohexane, on obtient 14,5 g d'alcool 4-(2,4-dichloro-25 benzyloxy)-phénéthylique fondant à 55°. On transforme ensuite l'alcool, par un chauffage de 10 minutes avec du chlorure de thionyle, en éther \angle 4-(β -chloro-éthyl)-phényl-(2,4-dichloro-benzyllique), on ajoute le produit à une solution du dérivé sodique de l'imidazole obtenue par réaction de 2 g 30 d'imidazole avec 1,04 g d'une suspension huileuse à 80 % d'hydrure de sodium dans 30 ml de diméthylformamide et on agite pendant 6 heures à 100-120° puis on termine le traitement de la même manière que dans l'exemple 56.

35 On obtient 3,6 g de la substance cherchée, point de fusion 177-185°.

EXEMPLE 73 :

Chlorhydrate de l'éther (2,4-dichlorobenzyl)-{ 2-
[2-(1-imidazolyl)-éthyl]-phényle } .

On obtient ce composé en procédant comme dans
5 l'exemple 72, à partir de 16,6 g d'alcool 2-hydroxy-phénéthyl-
lique. Point de fusion 140-145° après cristallisation dans
un mélange de chlorure de méthylène et d'éther ; rendement 5 g.

En procédant comme dans l'exemple 73 on a préparé
les composés suivants :

10 Ether (2,4-dichlorobenzyl)-{ 2-[1-éthyl-2-(1-imidazolyl)-
éthyl]-phényle } .
Ether (3,4-dichlorobenzyl)-{ 2-[1-éthyl-2-(1-imidazolyl)-
éthyl]-phényle } .
Ether (2,4-dichlorobenzyl)-{ 2-[2-(1-imidazolyl)-1-propyl-éthyl]-
15 phényle } .
Ether (3,4-dichlorobenzyl)-{ 2-[2-(1-imidazolyl)-1-propyl-
éthyl]-phényle } .

EXEMPLE 74 :

Hydrate du chlorhydrate de l'éther (2,4-dichloro-
20 benzyl)-{ 2-[3-(1-imidazolyl)-propyl]-phényle } .

On obtient ce composé en procédant comme dans
l'exemple 72, à partir de 39 g d'alcool 3-(2-hydroxyphényl)-
propyle Helv. Chim. Acta 32 (1949) 1962).

Rendement 13 g ; point de fusion 136-140° après
25 cristallisation dans l'acétate d'éthyle.

EXEMPLE 75 :

Chlorhydrate de l'éther { 4- [3-(1-imidazolyl)-1-
méthyl-propyl]-phényle } -(4-méthyl-benzyle) .

A 100 g de 4-méthoxy-acétophénone et 164,6 g de
30 triéthyl-phosphono-acétate dans 1 litre de diméthylformamide
on ajoute en plusieurs fois 22 g d'une suspension huileuse à
80 % d'hydrure de sodium, on agite ensuite pendant 20 heures
à la température ordinaire puis on verse la solution sur 2 litres
d'acide chlorhydrique normal, on extrait à l'éther et après
35 évaporation du solvant on fractionne la matière restante,
ce qui donne 87 g de l'ester éthylique de l'acide 3-(4-méthoxy-
phényl)-crotonique distillant à 126-146° sous 0,04 torr. On
hydrogène ensuite cet ester dans 400 ml d'acétate d'éthyle.
en présence de 5 g de charbon palladié à 10 %, à la pression

normale, ce qui donne 83 g de l'ester éthylique de l'acide 3-(4-méthoxyphényl)-butyrique que l'on réduit alors dans 600 ml d'éther avec 15 g d'hydrure de lithium et d'aluminium, ce qui donne 64 g de 3-(4-méthoxyphényl)-butanol. Par 5 traitement avec du chlorure de thionyle (1 heure à la température ordinaire puis élimination de l'excès de chlorure de thionyle sous 14 torrs), on obtient 64 g de 3-(4-méthoxyphényl)-1-chloro-butane. On ajoute cet halogénure à une solution du dérivé sodique de l'imidazole préparée comme 10 dans l'exemple 70 à partir de 33 g d'imidazole et 14,5 g d'une suspension huileuse à 80 % d'hydrure de sodium puis on ajoute à la solution 4,8 g d'iodure de sodium, on chauffe pendant 3 heures à 80° et on laisse ensuite reposer pendant 2 jours à la température ordinaire puis on procède comme 15 dans l'exemple 57 et on distille le produit brut à 120° (température du bain d'air) sous 0,04 torr, avec un tube à boules. Le rendement est de 57 g.

Analyse :

20 calculé : C 73,01 H 7,88 N 12,17 %
trouvé : C 71,99 H 8,09 N 11,81 %.

On fait bouillir au reflux pendant 3 heures et demi 3,7 g de ce produit avec 40 ml d'acide bromhydrique à 48 % et après évaporation sous 14 torrs on neutralise la matière restante avec une solution de bicarbonate de potassium 25 et on extrait au chlorure de méthylène. On obtient après évaporation 2,65 g de 4-3-(1-imidazolyl)-1-méthylpropyl-phénol qui fond à 108-112°C.

En procédant alors comme dans l'exemple 56, on obtient 416 mg du produit cherché à partir de 348 mg 30 de cette matière de départ et 210 mg de chlorure de 4-méthylbenzyle. Point de fusion 120-127° après cristallisation dans un mélange d'acétonitrile et de toluène.

En procédant comme dans l'exemple 75 on a préparé 35 les composés suivants :
Ether (2,4-dichloro-benzyl)-2- 3-(1-imidazolyl)-1-méthylpropyl-phényle.

Ether (3,4-dichloro-benzyl)-{2- \angle 3-(1-imidazolyl)-1-méthyl-propyl- \angle -phénylique}.

Ether (2,4-dichloro-benzyl)-{2- \angle 3-(1-imidazolyl)-1-propyl-propyl- \angle -phénylique}.

5 Ether (3,4-dichloro-benzyl)-{2- \angle 3-(1-imidazolyl)-1-propyl-propyl- \angle -phénylique}.

EXEMPLE 76 :

Sulfure de 2,4-dichloro-benzyle et de 4- \angle 3-(1-imidazolyl)-1-propyl- \angle -phényle.

10 En procédant de la même manière que dans l'exemple 75 on obtient, à partir de 19,9 g de 3-(4-nitrophényl)-1-chloro-propane, 10 g d'imidazole et 4,5 g d'une suspension huileuse à 80 % d'hydrure de sodium, 12 g de 1- \angle 3-(4-nitrophényl)-propyl- \angle -imidazole, que l'on réduit ensuite comme 15 dans l'exemple 67 en 4- \angle 3-(1-imidazolyl)-propyl- \angle -aniline (9,5 g) puis on transforme 1,52 g de cette aniline en produit final cherché en procédant comme dans l'exemple 70.

Analyse :

trouvé : C 59,20 H 4,92 N 7,67 %

20 calculé : C 59,90 H 4,50 N 7,35 %.

En procédant comme dans l'exemple 76 on a préparé les composés suivants :

Sulfure de 3,4-dichloro-benzyle et de 2- \angle 2-(1-imidazolyl)-éthyl- \angle 4-méthoxy-phényle.

25 Sulfure de 3,4-dichloro-benzyle et de 2- \angle 3-(1-imidazolyl)-propyl- \angle 4-méthoxy-phényle.

Sulfure de 3,4-dichloro-benzyle et de 2- \angle 1-éthyl-2-(1-imidazolyl)-éthyl- \angle 4-méthoxy-phényle.

30 Sulfure de 3,4-dichloro-benzyle et de 2- \angle 3-(1-imidazolyl)-1-méthyl-propyl- \angle 4-méthoxy-phényle.

EXEMPLE 77 :

Chlorhydrate de l'éther $\{5\text{-bromo-4-[3-(1-imidazolyl)-propyl]-2-méthoxyphényl}\}-(2,4\text{-dichlorobenzyllique})$.

5 En procédant comme dans l'exemple 75, on fait réagir 16,6 g de vanilline avec 22,4 g de triéthyl-phosphono-acétate et 5,75 g d'une suspension huileuse à 80 % d'hydrure de sodium dans 100 ml de diméthylformamide, la durée de réaction étant de 6 heures à 100°C. En procédant toujours comme

10 dans l'exemple 75, on hydrogène ensuite 21 g du 3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-acrylate d'éthyle ainsi formé puis à 10 g du 3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-propionate d'éthyle ainsi obtenu, dans 100 ml de diméthylformamide, on ajoute 1,34 g d'une suspension huileuse à 80 % d'hydrure de sodium et après un temps

15 de 15 minutes à la température ordinaire on ajoute 8,8 g de chlorure de 2,4-dichlorobenzyle. Au bout d'environ 2 heures à la température ordinaire, on verse le mélange sur de l'acide sulfurique normal, on extrait avec de l'acétate d'éthyle puis on séche l'extrait et on l'évapore, ce qui donne 17 g

20 de l'ester éthylique de l'acide 3-[4-(2,4-dichlorobenzoyloxy)-3-méthoxyphényl]-propionique que l'on met dans 200 ml d'éther et on ajoute lentement 7,1 g de brome dans 10 ml de tétrachlorure de carbone. Lorsque la couleur du brome a disparu, on extrait avec de l'eau et avec une solution de bicarbonate

25 de sodium puis on séche la phase éthérrée et on l'évapore. On obtient par recristallisation dans de l'éthanol 13,9 g de 3-[2-bromo-4-(2,4-dichlorobenzoyloxy)-5-méthoxyphényl]-propionate d'éthyle fondant à 102-106°C. Par réduction de 10 g de ce composé dans du tétrahydrofurane au moyen d'alanate

30 de lithium, on obtient 7,5 g de 3-[2-bromo-4-(2,4-dichlorobenzoyloxy)-5-méthoxyphényl]-1-propanol, point de fusion 102-103°C, que l'on traite comme dans l'exemple 75 avec du chlorure de thionyle puis avec le dérivé sodique de l'imidazole pour obtenir le produit final.

35 Rendement : 2,72 g - P.F. 142-144°C
(après recristallisation dans l'acétonitrile).

EXEMPLE 78 :

Ether $\{4\text{-chloro-2-[3-(1-imidazolyl)-1-phényle-}\text{propyl]-phényl}\}-(3,4\text{-dichlorobenzylique})$.

On obtient ce composé en procédant comme dans l'exemple 75, avec la 5-chloro-2-méthoxy-benzophénone et le chlorure de 3,4-dichlorobenzyle.

EXEMPLE 79 :

Ether $(2,4\text{-dichlorobenzyl})\{4\text{-[3-(1-imidazolyl)-1-(4-méthylphényle)-propyl]-phényle}\}$.

On obtient ce composé en procédant comme dans l'exemple 75, avec la 4-hydroxy-4'-méthoxy-benzophénone et le chlorure de 2,4-dichlorobenzyle.

EXEMPLE 80 :

Ether $\{4\text{-[1-(4-chlorophényle)-3-(1-imidazolyl)-}\text{propyl]-phényl}\}-(3,4\text{-dichlorobenzylique})$.

On obtient encore ce composé en procédant comme dans l'exemple 75, à partir de la 4-chloro-4'-méthoxy-benzophénone et du chlorure de 3,4-dichlorobenzyle.

EXEMPLE 81 :

20 - Formule de crème.

2 % Chlorhydrate du sulfure de 3,4-dichlorobenzyle et de 2-(1-imidazolylméthyl)-phényle

5 % Propylène-glycol

25 5 % Stéarate de glycérol

5 % Walrat

10 % Palmitate d'isopropyle

4 % Polysorbat 60

69 % Eau déminéralisée.

30 EXEMPLE 82 :

- Formule de crème.

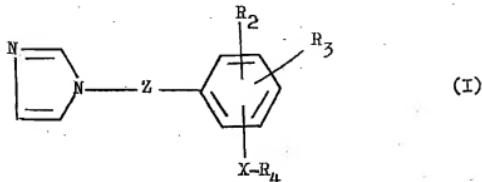
5 % Ether $(2,4\text{-dichlorobenzyl})\text{-2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phényle}$

3 % Myrj 52

10 % Vaseline blanche
10 % Vaseline épaisse
8 % Lorol C 18
0,3 % Carbopol 934
0,07 % NaOH
0,1 % Tittriplex III
0,1 % Nipagin/Nipasol 7 + 3 eau déminéralisée
0,05 % Crematest Parfümöl 6580 (essence par-
fumante)
63,38 % Eau déminéralisée.

REVERED ILLUSTRATIONS

1.- Les dérivés de l'imidazole caractérisés par la formule générale I ci-dessous



dans laquelle

10 Z représente une liaison directe ou un radical $-(CH_2)_n-CH-$, dans lequel
 R_1

15 n désigne un nombre égal à 0, à 1 ou à 2 et R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_6 (c'est-à-dire contenant de 1 à 6 atomes de carbone) ou un radical phényle éventuellement porteur d'atomes d'halogènes, de radicaux alkyles en C_1-C_6 , de radicaux alcoxy en C_1-C_6 ou de groupes nitro,

20 R_2 et R_3 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_{10} , un radical alcoxy en C_1-C_6 , un radical alkylthio en C_1-C_6 , un atome d'halogène ou un groupe nitro, ou encore forment ensemble un radical $-C_4H_4-$,

25 R_4 représente un radical alcynyle en C_3-C_6 , un radical alcynyle en C_3-C_6 , un radical phényle éventuellement porteur d'atomes d'halogènes, de groupe nitro, de groupes trifluorométhyles, de radicaux alkyles en C_1-C_6 ou de radicaux alcoxy en C_1-C_6 , ou représente un radical phénylalkyle dont la partie alkylique contient de

1 à 4 atomes de carbone, radical sur le noyau phénylique duquel il peut y avoir des atomes d'halogènes, des groupes nitro, des groupes trifluorométhyles, des radicaux alkyles en C_1-C_6 ou des radicaux alcoxy en C_1-C_6 , et, dans le cas où n , dans Z , est égal à 0, R_4 peut également représenter un radical alkyle en C_1-C_6 , et

X représente un atome O ou S ou un groupe -NH-.

10 ainsi que les sels physiologiquement tolérés qu'ils forment avec des acides.

2.- Composé selon la revendication 1, pris dans l'ensemble comprenant les composés suivants :

Ether [4-(1-imidazolylméthyl)-phényl]-benzylique.

15 Chlorhydrate de l'éther [4-(1-imidazolylméthyl)-phényl]-(2-nitrobenzylique).

Ether [4-(1-imidazolylméthyl)-phényl]-(p-tolylméthyllique).

Ether [4-(1-imidazolylméthyl)-phényl]-[4-méthoxybenzylique].

Ether (4-chlorobenzyl)-[4-(1-imidazolylméthyl)-phénylique].

20 Ether (2,4-dichlorobenzyl)-[4-(1-imidazolylmethyl)-phényle] :

Chlorhydrate de l'éther (2,6-dichlorobenzyl)-[4-(1-imidazolylméthyl)-phényle].

Ether (4-bromobenzyl)-[4-(1-imidazolylmethyl)-phényle]ique.

25 Ethan-[4-(1-imidazolylméthyl)-phényll]-(*3*-propanoïlique)

Hydroperchlorate de l'éther [4-(1-imidazolylméthyl)-phényll-(2-propényle)]

Hydroperchlorate de l'éther éthyl-[4-(1-imidazolylméthyl)-phénylelique]

30 Hydroperchlorate de l'éther hexyl-[4-(1-imidazolylméthyl)-phénylelique]

Hydroperchlorate de l'éther [4-(1-imidazolylméthyl)-phényle-(3-trifluorométhylbenzylique)]

Ether (2,4-dichlorobenzyl)-[2-(1-imidazolylméthyl)-phénylique].

Chlorhydrate du sulfure de 2,4-dichlorobenzyle et de 2-(1-imidazolylméthyl)-phényle.

5 Sulfure de 3,4-dichlorobenzyle et de 2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phényle.

Sulfure de 3-chlorobenzyle et de 2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phényle.

Sulfure de 3,4-dichlorobenzyle et de 2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-4-méthoxyphényle.

10 Sulfure de 3-chlorobenzyle et de 2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-4-méthoxyphényle.

Ether (2,4-dichlorobenzyl)-[3-(1-imidazolylméthyl)-phénylique].

15 Chlorhydrate de l'éther [4-bromo-2-(1-imidazolylméthyl)-phényl]-(2,4-dichlorobenzylque).

Ether [4-chloro-2-(1-imidazolylméthyl)-phényl]-(3,4-dichlorobenzylque).

Ether (3,4-dichlorobenzyl)-[3,5-dichloro-2-(1-imidazolyl-méthyl)-phényle].

20 Ether [4-chloro-2-(1-imidazolylméthyl)-phényl]-(2,4-dichlorobenzylque).

Chlorhydrate de l'éther [4,6-dibromo-2-(1-imidazolyl-méthyl)-phényl]-(2,4-dichlorobenzylque).

25 Ether (2,4-dichlorobenzyl)-[2-(1-imidazolylméthyl)-4-méthyl-phényle].

Chlorhydrate de l'éther (2,4-dichlorobenzyl)-[2-(1-imidazolylméthyl)-4-(1,1,3,3-tétraméthylbutyl)-phényle].

30 Ether (2,4-dichlorobenzyl)-[4-(1-imidazolylméthyl)-2-méthoxy-phényle].

Ether (2,4-dichlorobenzyl)-[2-(1-imidazolylméthyl)-4-méthylthio-phényle].

Ether (2,4-dichlorobenzyl)-[3-(1-imidazolylméthyl)-2-naphtylique].
 Ether [4-(1-imidazolylméthyl)-2-nitro-phényl]-(2,4-dichlorobenzyllique).
 5 Hydroperchlorate de l'éther (2,4-dichlorobenzyl)-[4-[α -(1-imidazolyl)-benzyl]-phénylique].
 Ether (3-chlorobenzyl)-[2-[1-(1-imidazolyl)-propyl]-phénylique].
 Ether (3,4-dichlorobenzyl)-[2-[1-(1-imidazolyl)-propyl]-phénylique].
 10 Ether (3-chlorobenzyl)-[2-[1-(1-imidazolyl)-2-méthyl-propyl]-phénylique].
 Ether (3,4-dichlorobenzyl)-[2-[1-(1-imidazolyl)-2-méthylpropyl]-phénylique].
 Ether (3,4-dichlorobenzyl)-[2-[1-(1-imidazolyl)-pentyl]-phénylique].
 15 Ether (2,4-dichlorobenzyl)-[4-[α -(1-imidazolyl)-4-méthyl-benzyl]-phénylique].
 Ether (2,4-dichlorobenzyl)-[2-[2,4-diméthoxy- α -(1-imidazolyl)-benzyl]-5-méthoxy-phénylique].
 20 Ether [2-[4-chloro- α -(1-imidazolyl)-benzyl]-5-méthoxy-phényle]-(2,4-dichlorobenzyllique).
 Ether (2,4-dichlorobenzyl)-[4-[α -(1-imidazolyl)-4-nitro-benzyl]-phénylique].
 25 Hydroperchlorate de l'éther (2,4-dichlorobenzyl)-[4-[1-(1-imidazolyl)-éthyl]-phénylique].
 Ether (3-chlorobenzyl)-[2-[1-(1-imidazolyl)-éthyl]-phénylique].
 Ether (3,4-dichlorobenzyl)-[2-[1-(1-imidazolyl)-éthyl]-phénylique].
 30 Ether (2,4-dichlorobenzyl)-[2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique].

Ether (3-chloro- α -méthyl-benzyl)-{2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

Ether (3,4-dichloro- α -méthyl-benzyl)-{2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

5 Ether (3-chlorobenzyl)-{5-chloro-2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

Ether {5-chloro-2[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phényl}-(3,4-dichlorobenzyl).

Ether (3-chlorobenzyl)-{4-chloro-2[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

10 Ether {4-chloro-2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phényl}-(3,4-dichlorobenzyl).

Ether {4-chloro-2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phényl}-(2,4-dichlorobenzyl).

15 Ether (3-chlorobenzyl)-{3,5-dichloro-2-[1-imidazolyl]-butyl}-phénylique}.

Ether (2,4-dichlorobenzyl)-{3,5-dichloro-2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

20 Ether (3,4-dichlorobenzyl)-{3,5-dichloro-2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

Ether (3-chlorobenzyl)-{4,5-dichloro-2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

Ether (2,4-dichlorobenzyl)-{4,5-dichloro-2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

25 Ether (3,4-dichlorobenzyl)-{4,5-dichloro-2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

Ether {4-chloro-2-[α -(1-imidazolyl)-benzyl]-phényl}-(2,4-dichlorobenzyl).

Chlorhydrate de l'éther 2-(1-imidazolylméthyl)-diphénylique.

30 Chlorhydrate de l'éther 4-chloro-2'-(1-imidazolylméthyl)-diphénylique.

Chlorhydrate du sulfure 4-chloro-2'-(1-imidazolylméthyl)-diphényle.

Chlorhydrate de l'éther (4-bromobenzyl)-[4-bromo-2-(1-imidazolylméthyl)-phénylique].

Ether (2,4-dichlorobenzyl)-[4-chloro-2-(1-imidazolylméthyl)-phénylique].

5 Ether [5-bromo-2-(1-imidazolylméthyl)-phényle]-(2,4-dichlorobenzylphénique).

Nitrate de l'éther (2,4-dichlorobenzyl)-{2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

10 Chlorhydrate de l'éther (3-chlorobenzyl)-{2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

Chlorhydrate de l'éther (3,4-dichlorobenzyl)-{2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

Chlorhydrate de l'éther (4-bromobenzyl)-{2-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

15 Chlorhydrate de l'éther (2,4-dichlorobenzyl)-{2-[1-(1-imidazolyl)-heptyl]-phénylique}.

Ether (2,4-dichlorobenzyl)-{2-[1-(1-imidazolyl)-éthyl]-phénylique}.

Ether benzyl-{4-[1-(1-imidazolyl)-butyl]-phénylique}.

20 Chlorhydrate de l'éther (3,4-dichlorobenzyl)-[4-(1-imidazolylméthyl)-phénylique].

Ether (2,4-dichlorobenzyl)-[2,6-dichloro-4-(1-imidazolylméthyl)-phénylique].

Chlorhydrate du sulfure de benzyle et de 2-(1-imidazolylméthyl)-phényle.

25 Chlorhydrate du sulfure de 4-chlorobenzyle et de 2-(1-imidazolylméthyl)-phényle.

Chlorhydrate du sulfure de 3-chlorobenzyle et de 2-(1-imidazolylméthyl)-phényle.

30 Chlorhydrate du sulfure de 3,4-dichlorobenzyle et de 2-(1-imidazolylméthyl)-phényle.

N-(2,4-dichlorobenzyl)-2-(1-imidazolylméthyl)-aniline.

N-(2,4-dichlorobenzyl)-4-(1-imidazolylméthyl)-aniline.

Chlorhydrate de l'éther (3,4-dichloro- α -méthylbenzyl)-[2-(1-imidazolylméthyl)-phénylique].

Chlorhydrate de l'éther allyl-[2-(1-imidazolyl)-phénylique].

Ether [2-(1-imidazolyl)-phénylique]-(2-propynylque).

Ether [2-(1-imidazolyl)-phénylique]-(4-méthylbenzylque).

Ether [2-(1-imidazolyl)-phénylique]-(4-méthoxybenzylque).

Chlorhydrate de l'éther (2,4-dichlorobenzyl)-[2-(1-imidazolyl)-phénylique].

Chlorhydrate de l'éther (2,4-dichlorobenzyl)-[4-(1-imidazolyl)-phénylique].

Ether [2-(1-imidazolyl)-phénylique]-2-nitrobenzylque.

Chlorhydrate de l'éther [2-(1-imidazolyl)-phénylique]-[3-(trifluorométhyl)-benzylque].

Sulfate de l'éther (3,4-dichlorobenzyl)-[2-(1-imidazolyl)-4-méthylphénylique].

Ether (2,4-dichlorobenzyl)-[2-(1-imidazolyl)-4-nitro-phénylique].

Ether [4-chloro-2-(1-imidazolyl)-phénylique]-(2,4-dichlorobenzylque).

Ether [4-chloro-2-(1-imidazolyl)-phénylique]-(3,4-dichloro-benzylque).

Ether [5-chloro-2-(1-imidazolyl)-phénylique]-(3,4-dichloro-benzylque).

Ether [4-chloro-2-(1-imidazolyl)-phénylique]-(3,4-dichloro- α -méthyl-benzylque).

Ether (3,4-dichlorobenzyl)-[3,5-dichloro-2-(1-imidazolyl)-phénylique].

N-(2,4-dichlorobenzyl)-2-(1-imidazolyl)-aniline.

Chlorhydrate dihydraté de la N-(2,4-dichlorobenzyl)-4-(1-imidazolyl)-aniline.

Chlorhydrate de l'éther 4-(1-imidazolyl)-diphénylique.
 Sulfure de 2,4-dichlorobenzyle et de 4-(1-imidazolyl)-phényle.
 Sulfure de 2,4-dichlorobenzyle et de 2-(1-imidazolyl)-phényle.
 5. Sulfure de 3-chlorobenzyle et de 2-(1-imidazolyl)-phényle.
 Sulfure de 3,4-dichlorobenzyle et de 2-(1-imidazolyl)-phényle.
 10. Sulfure de 3,4-dichlorophényle et de 2-(1-imidazolyl)-phényle.
 Sulfure de 3,4-dichloro- α -méthylbenzyle et de 2-(1-imidazolyl)-phényle.
 15. Chlorhydrate de l'éther (2,4-dichlorobenzyl)-{4-[2-(1-imidazolyl)-éthyl]-phényle}.
 Chlorhydrate de l'éther (2,4-dichlorobenzyl)-{2-[2-(1-imidazolyl)-éthyl]-phényle}.
 Ether (2,4-dichlorobenzyl)-{2-[1-éthyl-2-(1-imidazolyl)-éthyl]-phényle}.
 20. Ether (3,4-dichlorobenzyl)-{2-[1-éthyl-2-(1-imidazolyl)-éthyl]-phényle}.
 Ether (2,4-dichlorobenzyl)-{2-[2-(1-imidazolyl)-1-propyl-éthyl]-phényle}.
 25. Ether (3,4-dichlorobenzyl)-{2-[2-(1-imidazolyl)-1-propyl-éthyl]-phényle}.
 Hydrate du chlorhydrate de l'éther (2,4-dichlorobenzyl)-{2-[3-(1-imidazolyl)-propyl]-phényle}.
 Ether (2,4-dichlorobenzyl)-{2-[3-(1-imidazolyl)-1-méthyl-propyl]-phényle}.
 30. Ether (3,4-dichlorobenzyl)-{3-(1-imidazolyl)-1-méthyl-propyl]-phényle}.
 Ether (2,4-dichlorobenzyl)-{2-[3-(1-imidazolyl)-1-propyl-propyl]-phényle}.

Ether (3,4-dichlorobenzyl)-{2-[3-(1-imidazolyl)-1-propyl-propyl]-phényle}.

Sulfure de 2,4-dichlorobenzyle et de 4-[3-(1-imidazolyl)-1-propyl]-phényle.

5 Sulfure de 3,4-dichlorobenzyle et de 2-[2-(1-imidazolyl)-éthyl]-4-méthoxy-phényle.

Sulfure de 3,4-dichlorobenzyle et de 2-[3-(1-imidazolyl)-propyl]-4-méthoxy-phényle.

10 Sulfure de 3,4-dichlorobenzyle et de 2-[1-éthyl-2-(1-imidazolyl)-éthyl]-4-méthoxyphényle.

Sulfure de 3,4-dichlorobenzyle et de 2-[3-(1-imidazolyl)-1-méthyl-propyl]-4-méthoxyphényle.

15 Chlorhydrate de l'éther {5-bromo-4-[3-(1-imidazolyl)-propyl]-2-méthoxyphényl}-(2,4-dichlorobenzyle).

Ether {4-chloro-2-[3-(1-imidazolyl)-1-phényl-propyl]-phényl}-(3,4-dichlorobenzyle).

Ether (2,4-dichlorobenzyl)-{4-[3-(1-imidazolyl)-1-(4-méthylphényl)-propyl]-phényle}.

20 Ether {4-[1-(4-chlorophényl)-3-(1-imidazolyl)-propyl]-phényl}-(3,4-dichlorobenzyle).

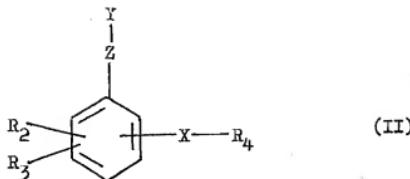
Chlorhydrate de l'éther {4-[3-(1-imidazolyl)-1-méthyl-propyl]-phényl}-(4-méthylbenzyle).

3.- Médicament caractérisé en ce qu'il
25 comprend comme matière active un ou plusieurs composés selon
la revendication 1 ou 2.

4.- Procédé de préparation des dérivés de
l'imidazole de formule générale I selon la revendication 1,
caractérisé en ce que l'on fait réagir des composés de

30 formule générale II

(voir formule page suivante)

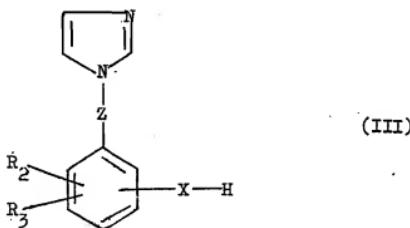


5 (dans laquelle Y désigne un atome d'halogène ou un groupe ester réactif ou encore, si n, dans le radical Z, est le nombre zéro, également un groupe hydroxy et les autres symboles ont les significations indiquées) avec l'imidazole ou un sel alcalin de l'imidazole puis, le cas échéant, on transforme les composés ainsi obtenus en leurs sels physiologiquement tolérés.

10

5.- Procédé de préparation des dérivés de l'imidazole de formule générale I selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir des composés de formule générale III

15



20 (dans laquelle les divers symboles ont les significations indiquées) ou leurs sels alcalins, avec un composé de formule générale IV



(dans laquelle R₄ a la signification indiquée et Q désigne un atome d'halogène ou un groupe ester réactif) puis, le cas échéant, on transforme les composés ainsi obtenus en leurs sels physiologiquement tolérés.